Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

KLINISCH-CHIRURGISCHE ERFAHRUNG MIT PRELUDIN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alfred Enno Klinkenborg

aus

Oberhammelwarden/Brake

Würzburg 1954

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

KLINISCH-CHIRURGISCHE ERFAHRUNG MIT PRELUDIN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alfred Enno Klinkenborg

aus

Oberhammelwarden/Brake

Würzburg 1954

Referent: Privatdozent Dr. F. H o l l e

Korreferent: Professor Dr. W. W a c h s m u t h

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Tag der mündl. Prüfung:

24. Sep. 1954

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

MEINEN LIEBEN ELTERN
in Dankbarkeit gewidmet.

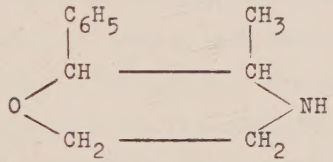
Inhaltsverzeichnis.

Einleitung	S. 1
Eigene Untersuchungen	S. 6
Methodik	S. 7
1.) Operationsvorbereitung	S. 9
2.) Postop. bzw.rekonvaleszent	S. 16
3.) Inoperabel	S. 21
4.) Organische Hirnerkrankungen	S. 22
Nebenwirkungen	S. 22
Zusammenfassung	S. 24
Literaturverzeichnis	S. 27

Klinisch-Chirurgische Erfahrungen mit Preludin.

Einleitung

Von der Firma C. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, wurde ein neues Arzneimittel entwickelt, bei dem es sich chemisch um ein 2-Phenyl-3-Methyl-Tetrahydro-1,4-Oxacin handelt, das als leicht lösliches salzsaures Salz vorliegt.



Die pharmakologischen Untersuchungen in den wissenschaftlichen Laboratorien der Firma an Ratten und Hunden hatten eine deutlich ausgeprägte Weckwirkung ohne nachteiligen Kreislaufeinfluß ergeben. Die Hunde waren deutlich lebhafter geworden, hatten mit Hin- und Herlaufen und mit Kopfdrehen reagiert. Im Vergleich mit Benzedrin war der zentrale Effekt bei Ratten etwa 10 mal, bei Hunden etwa 7 mal schwächer gewesen. Die Blutdruckwirkung erwies sich als ca. 1 000 mal schwächer als die des Adrenalins. Im Gegensatz zu Benzedrin und Ephedrin führte Preludin nicht zur Gruppen- oder Mittachyphylaxie. Am isolierten Kaninchen-

ohr war keine Gefäßwirkung feststellbar. Die letale Dosis an weißen Mäusen betrug unter Berücksichtigung der Injektionsart das drei- bis fünffache der letalen Benzedrindosis. Eine Erhöhung des Blutzuckers, sowie Veränderung des Grundumsatzes und der Traubenzuckerbelastungskurve konnten nicht festgestellt werden. Über die experimentellen Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen ist bis jetzt folgendes bekannt:

Die Kreislaufwirkungen des Preludins wurden von SPITZBAHRT, GERSMEYER und BAUER untersucht (28 gesunde Versuchspersonen) mit den Methoden von BROEMSER-RANKE, BLUMBERGER und der fortlaufenden Blutdruckmessung nach SCHROEDER. Sie verglichen die Wirkung mit der des Adrenalins und Pervetins. Bei niedrigen (25 - 50 mg) wie höheren (75 - 150 mg) Dosierungen ergaben sich Veränderungen des Kreislaufes nach DUESBERG und SCHROEDER. Die Kreislaufwirkung bei niedrigen Dosen wird als unwesentlich bezeichnet. Eine Erhöhung der Blutdruckwerte wird erst bei hohen Dosen, die ein Mehrfaches der therapeutischen betragen, gefunden. Als einzige subjektive Empfindung von Seiten des Kreislaufs wurde nur bei Dosen von 75 mg Preludin und mehr (dreifache therapeutische Dosis und mehr) gelegentliche verstärkte Herzaktion angegeben, ohne jedoch als unangenehme Sensation, wie bereits nach kleinsten Adrenalindosen, empfunden zu werden.

Weiterhin wurde der Einfluß des Preludins auf die Evipan-Natrium-Kurznarkose bei leicht psychotischen, männ-

lichen Patienten, die eine Stunde vor Injektion von 1, 0 g Evipan-Natrium 50 - 125 mg (2 - 5 Tabletten) Preludin per oral erhielten, beschrieben. Die Narkosedauer war einheitlich, und das Somnolenzstadium erheblich verkürzt. Intoxikationserscheinungen konnten weder auf psychischem Gebiet, noch von Seiten des Kreislaufes beobachtet werden.

Ferner wurde bisher über den Einfluß des Preludins auf das psychische Verhalten gesunder Personen bekannt, daß eine Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit hinsichtlich der Quantität, nicht aber eine qualitative Änderung wie durch Methyl-Benzedrin eintritt. Die Wirkung bei Gesunden wird, in Dosen von 12,5 bis 50 mg als Erhöhung der Spannkraft, vermehrter Schwung und Tätigkeitsdrang, Tempobeschleunigung, gesteigerte Konzentrationsfähigkeit, Beseitigung etwa vorhandenen Müdigkeitsgefühles und verzögerter Müdigkeitseintritt, ohne psychische Enthemmung beschrieben. Die psychisch anregende Wirkung tritt bei per oraler Medikation etwa nach 20 - 30 Minuten ein, erreicht in der 3. bis 5. Stunde ihr Maximum und ist nach 6 - 8 Stunden wieder abgeklungen.

Über den k l i n i s c h e n A n w e n d u n g s b e r e i c h dieses Oxacinkörpers ist bis jetzt nicht sehr viel bekannt. In einer Arbeit von BERNEIKE wird die medikamentöse Therapie von Fettleibigkeit mit Preludin beschrieben. Danach wurden 50 Patienten jeden Alters und jeder Fettsuchtgenese zum größten Teil ambulant, zum kleineren

Teil zunächst stationär und anschließend ambulant über einen Zeitraum von 10 Wochen mit 2 x tgl. 1 Tbl. Preludin (à 25 mg) behandelt. Die durchschnittliche Gewichtsabnahme pro Woche betrug 0,87 kg/Woche. Ein schädigender Einfluß konnte nicht festgestellt werden. Auch traten keine unangenehmen Nebenwirkungen auf, wie sie besonders bei Weckaminen beschrieben werden. Die therapeutische Wirkung lag in der Herabsetzung des Appetits bei Steigerung der körperlichen Aktivität und Konzentration.

In einer anderen Arbeit berichtet SPIELBERG über die Behandlung depressiver Zustände in der Psychiatrie mit Preludin. Günstige therapeutische Wirkungen wurden, soweit sie endogene Psychosen betrafen, in den beginnenden und abklingenden Stadien der phasischen Psychosen aus dem manisch-depressiven Formenkreis beobachtet, desgleichen in der Rekonvaleszenz bzw. der aktivierenden oder roborierenden Behandlungsphase nach Elektro- oder Insulin-Schocktherapie. Die Patienten fühlten sich durch Preludin frischer, waren leichter zu führen, wirkungsaktiver und initiativreicher als unter psychotherapeutischen und sonst üblichen Maßnahmen. Weiter bewährt hatte sich Preludin bei kurzfristigen depressiven Verstimmungszuständen, vor allem bei chronischen Zyklothymien. Mit Hilfe von Preludin hatten die Patienten, die einige Tage bis mehrere Wochen anhaltenden depressiven Verstimmungen ohne Unterbrechung der beruflichen Tätigkeit

überstanden. Als unterstützend wirksam erwies sich Preludin weiterhin in der Behandlung von Psychopathien, Neurosen und psychogenen Versagungszuständen, indem es therapeutische Maßnahmen erleichterte und erst ermöglichte. Schließlich erzielte man mit Preludin Antriebssteigerung, selbst bei hirnorganisch bedingten Krankheitsprozessen infolge traumatischer Schädigung bei atrophierenden Prozessen verschiedener Genese und chronisch spezifischen und unspezifischen Encephalitiden. Die Dosierung war unterschiedlich und betrug je nach der Lage des Falles 2 mal ½ bis 2 mal 3 Tabletten Preludin zu 25 mg morgens und mittags.

Eigene Untersuchungen.

Unsere eigenen Untersuchungen erstreckten sich in erster Linie auf die Wirkung des Preludins bei Greisen mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren, die einerseits in Vorbereitung einer operativen Behandlung standen, und andererseits deren Rekonvaleszenz mit Preludin verkürzt werden sollte; ferner bei einigen inoperablen Fällen und zwei organischen Hirnerkrankungen.

Dabei war besonders wichtig die Frage einer Inappetenz bei alten Patienten nach Preludin, deren Appetit in Anbetracht der Umstände schlecht sein mußte und nicht negativ beeinflußt werden durfte. Ferner sollte eine Dosierung gefunden werden, die es erlaubte, neben der zu untersuchenden psychischen Wirkung, wie Konzentrationssteigerung, Antriebssteigerung, Ermüdungsverhinderung, Euphorie, eine den Gesundungsprozess behindernde nächtliche Schlaflosigkeit auszuschalten. Außerdem wurden vereinzelt auftretende Nebenwirkungen genauestens beobachtet und ausgewertet, schließlich vergleichsweise Kreislaufkontrollen, Sowie Blutbild-, Urin-, Diurese-, Kochsalz-, Blutsenkungsgeschwindigkeituntersuchungen und Grundumsatzbestimmungen durchgeführt und zum Schluß die Frage einer Preludinsucht kurz gestreift.

Das Mittel stand uns in Tablettenform (je 25 mg in einer Tablette) zur Verfügung.

Methodik:

Es wurden in einem Zeitraum von 9 Wochen insgesamt 45 Versuchspersonen beobachtet und nach therapeutischen Gesichtspunkten in vier Gruppen unterteilt:

1.) Operationsvorbereitungen	14 Fälle
2.) Postop. bzw. rekonvaleszent	26 Fälle
3.) Inoperabel	3 Fälle
4.) Organische Hirnerkrankungen	2 Fälle

Der Personenkreis der O p e r a t i o n s v o r b e r e i t u n g e n setzte sich ausschließlich aus urologischem Krankengut verschiedener Genese zusammen, wie hauptsächlich Prostatahypertrophien, maligne Blasentumoren, aber auch Hypernephrome, Nephrolithiasis und Samenstrangneurom.

Bei den p o s t o p e r a t i v e n bzw. r e c o n v a l e s z e n t e n Fällen handelte es sich gleichfalls in der Mehrzahl um urologisches Material, wie Zustand nach Prostatahypertrophie, Blasen-Tu, Nieren-Tu und Nierensteine; ferner Darmresektionen, Cholecystektomien, Appendektomie, Magenulceera, Spondylarthrosis deformans, Oberschenkelhalsfrakturen, Scapulahalsfraktur und Colica mucosa.

Weiterhin werden in der dritten Gruppe drei i n o p e r a b l e Patienten (abdominale, thoracale und Urogenitaltumoren), und viertens zwei o r g a n i s c h e H i r n e r k r a n k u n g e n (Astrocytom, Gliom) beschrieben.

Wie zu ersehen, wurden sämtliche Patienten stationär behandelt (45), hiervon wiederum die meisten auf der Urologischen Abteilung, jedoch um das Sammeln einseitigen Krankengutes zu vermeiden, wurde auch von anderen Stationen geeignetes Patientenmaterial herangezogen.

In der Regel fand eine Verabreichung von 1 Tablette Preludin in den frühen Morgenstunden, zwischen 8 und 9 Uhr statt, sofern nicht 2 Tabletten angeordnet waren, die man dann jeweils zwischen 12 und 13 Uhr verabfolgte.

Die Wirkung des Preludins wurde einmal durch die einzelnen behandelnden Ärzte, während den Visiten und durch Nachexplorationen erfaßt, mit denen des Referenten besprochen und so versucht, ein möglichst objektives Bild jedes Einzelbefundes zu erhalten.

Neben den psychischen Wirkungen wurde dem Appetit sowie Nachtschlaf der Versuchspersonen besondere Bedeutung beigemessen, die vereinzelt vorgekommenen Nebenwirkungen erfaßt, außerdem Blutbild, Senkung, Kochsalz, Diurese, Urin, Grundumsatz, Blutdruck und Puls kontrolliert, um auch hier eventuell auftretende Veränderungen, die durch Preludin verursacht sein könnten, zu registrieren.

Von vornherein war Preludin für uns nur als Adjuvans chirurgisch-therapeutischer Maßnahmen gedacht.

Bei insgesamt 14 Personen, die in

O p e r a t i o n s v o r b e r e i t u n g

standen, hat sich Preludin als roborierendes Mittel wertvoll erwiesen. Die Patienten, die sich häufig bei der Einweisung in einem sehr schlechten AZ und EZ befanden, abgemagert, manchmal leicht somnolent, galt es, je nach Krankheit, in einen Zustand zu bringen, in dem ein operativer Eingriff ohne Gefahr vorgenommen werden konnte.

Von Wichtigkeit war in Anbetracht des hohen Alters die Frage nach einer Veränderung des A p p e t i t s der Patienten durch Preludin.

Wie schon erwähnt, wurde von BERNEIKE eine medikamentöse Behandlung Adipöser mit Preludin empfohlen, wobei er einen Erfolg der therapeutischen Wirkung in der Herabsetzung des Appetits bei einer Steigerung der körperlichen Aktivität und Konzentration sah. Bei diesem Patientenkreis handelte es sich jedoch ausschließlich um Fettleibige, die wir bei unseren Fällen niemals fanden. Ob nun Preludin nur bei Adipösen eine Unterdrückung des Hungergefühls hervorruft, ähnlich den Amphetaminpräparaten (Pervitin, Elastonon), wie beispielsweise von HARRIS und IRY angegeben (überhaupt enthalten viele amerikanische Entfettungsmittel Benzedrine), ist beinahe anzunehmen. FELLINGER und LACHNIT sahen die Entfettungswirkung der Weckamine in einer Erschlaffung der Magenwände, während

PFISTER die Appetitlosigkeit bei diesen Präparaten als zentralbedingt ansieht.

Bei unseren 14 Patienten der ersten Gruppe, die allesamt einer operativen Behandlung zugängig gemacht werden sollten, deren Durchschnittsalter bei 70 Jahren (!!) lag, fanden wir sogar dreimal deutliche Appetitsteigerung, die dem Preludin zuzuschreiben war. Diese Appetitsteigerung trat kurz nach Verabreichung des Mittels auf. Vergleichsweise gaben wir einer unserer weiblichen jungen Schreibkräfte, deren Konstitution in keinem Vergleich zu der der urologischen Patienten zu bringen war, wiederholt eine Tablette Preludin, worauf jedesmal ein ausgesprochenes Heißhungergefühl angegeben wurde.

Weitere 7 Patienten zeigten eine nur geringe Appetitzunahme, bei der die Wirkung nicht ausschließlich allein dem Preludin zuzuschreiben war, sondern es hat sich bei diesen Fällen Preludin nur jeweils als Unterstützung anderer therapeutischer Momente erwiesen.

Bei 2 Patienten unserer ersten Gruppe konnte keinerlei Einfluß auf den Appetit festgestellt werden, schließlich mußten wir 2 Versuchspersonen absetzen, da dieselben nichts mehr zu sich nahmen und wiederholt erbrachen. Ob nun die Inappetenz und das Erbrechen auf Preludin oder andere therapeutische Maßnahmen zurückzuführen waren, ließ

sich nicht genau klären. Jedenfalls waren beide Patienten in sehr schlechtem AZ und hatten vor der Verabreichung wiederholt erbrochen und unter Appetitlosigkeit gelitten, was auch noch nach Absetzen des Mittels weiterhin geschah.

Wie nun in unserem Falle die Appetitzunahme bei Greisen zu deuten ist, im Gegensatz zu der beschriebenen Inappetenz Adipöser, ob dabei regulatorische Stoffwechselwirkungen des Preludins im Organismus eine Rolle spielen, konnte einer restlosen Klärung nicht zugeführt werden. Die Grundumsatzwerte lagen nicht außerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode.

Ein besonderes Augenmerk richteten wir auf die p s y c h i s c h e n V e r ä n d e r u n g e n der unter Preludineinfluß stehenden Patienten. Übereinstimmend mit Angaben von SPIEGELBERG konnte auch bei uns eine gewisse Ähnlichkeit mit den Weckaminen aus der Reihe der Adrenalin- und Ephedrinderivate beobachtet werden. BONHOFF, LEWRENZ und ALBRECHT nennen als wesentliche psychische Wirkungen der Mittel aus der Adrenalin-Ephedrin-Reihe schlaf- und ermüdungshemmende Wirkung, psychische Enthemmung und verminderte Steuerungsfähigkeit sowie Antriebssteigerung im Sinne einer Zunahme der das Handeln bestimmenden und auf die Forderungen der Umwelt ausgerichteten vitalen Füllkraft.

Wie aus der Tabelle III zu ersehen, sollte u. a. die Dauer der Preludinmedikation gestreift, in Verbindung damit besonders dem Nachtschlaf unserer Patienten Beachtung geschenkt werden. Bekanntermaßen spielt der Greisenschlaf in der therapeutischen Kalkulation eine nicht zu unterschätzende Rolle. Jedenfalls konnten wir an Hand unserer Tabelle zeigen; eine zu lange über vier Wochen dauernde Verabreichung von Preludin bei alten Patienten verwischt manchmal in zunehmendem Maße den anfangs günstigen psychischen Effekt. Denn von 14 Fällen trat nach Verabreichung von Preludin innerhalb 1 Woche, statistisch gesehen, bei nur 2 Personen eine Schlafbehinderung auf. Wenn man bedenkt, daß die eine von beiden bereits vor Preludinverabreichung einen therapeutisch schlechten Eindruck machte und sich weiterhin nach Absetzung des Mittels verschlimmerte, also in diesem Fall eine Behinderung des Nachtschlafes dem Preludin nicht zuzuschreiben war, so ergibt sich ein weitaus günstigeres Resultat als bei Preludinmedikation über einen Zeitraum von 3 - 4 Wochen, bei dem sich 6 von 14 Patienten über Schlaflosigkeit beklagten.

5 weitere Patienten fanden keinerlei Veränderungen ihres Schlafes und zuguterletzt führte ein alter Patient an, seitdem er am Tage durch diese Tabletten nicht mehr schlafe, sei die Nachtruhe wesentlich tiefer und ausgeglichener geworden. Desgleichen versicherten sämtliche

Patienten, sie fühlten sich nach einer gewissen Zeit, meistens ca. 4 - 6 Stunden lang nach Verabreichung, entschieden wohler, frischer; die Wirkung trete ca. 1 - 1½ Stunden nach Einnahme der Tablette auf. Fast alle gaben an, nach dem Essen nicht mehr so müde zu sein, vor allem nachmittags kein so großes Schlafbedürfnis mehr zu haben. Diese Beobachtung schien uns durchaus beachtenswert, berichteten doch viele Patienten durch den Wegfall des"mittäglichen Dösens" des abends besser einschlafen zu können.

Zur Feststellung der geistigen Leistungssteigerung konnten wir natürlich nicht derart exakt vorgehen, wie beispielsweise LIENERT in seinem bei Gesunden beschriebenen Verfahren mit A 66 (Preludin), welches im fortlaufenden Rechnen von Aufgaben bestand, deren Lösung auf die Dauer starke Anforderungen an die geistige Leistungsfähigkeit stellte. Es wurde hier eine leistungssteigernde Wirkung nachgewiesen und statistisch gesichert, wobei im Zustand geistiger Frische die Wirkung relativ gering, bei fortschreitender Ermüdung weitaus stärker war.

Vielmehr beschränkten wir uns auf die subjektiven Wirkungen, die Konzentrationssteigerung der Patienten, die in 11 von 14 Fällen deutlich festzustellen war, manchmal umgehend auftrat. Es wurde uns wiederholt, meistens von alten "Prostatikern" versichert, daß sie momentan

eigentlich nur nach Einnahme "dieser weißen Tabletten" richtig in der Lage seien, z. B. "die Zeitung vernünftig zu studieren". Ein weiterer Patient, trotz des hohen Alters noch selbst ein Geschäft führend, meinte, mit diesen Tabletten könne er jetzt als Patient viel besser seine Rechnungen überprüfen und verrechne sich auch nicht mehr so häufig, was seiner Frau sehr bald aufgefallen sei.

Man kann hierbei eigentlich weniger von euphorisierenden und enthemmenden Momenten im Wirkungsgesamt des Preludins sprechen, als vielmehr von einer vital-tonsierenden, antriebssteigernden Wirkung (wie ähnlich von SPIEGELBERG angegeben). Eine Euphorie im engeren Sinne war eigentlich bei kürzerer Medikationsdauer, also innerhalb von 8 Tagen, nicht ersichtlich, trat aber bei längerer Verabreichung (3 - 4 Wochen) in 6 von 14 Fällen auf. Auch hier muß die Dosierung und Dauer der Verabreichung von Preludin besonders berücksichtigt werden; denn gerade die psychische Veränderung war doch sehr von der Dosierung abhängig.

Traten Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen usw. auf, so waren dieselben durch Herabsetzung der Dosis sehr bald zu beheben. Ein objektiver Vergleich mit Coffein bzw. Pervitin konnte, um eine übermäßige Belastung der ohnehin schon stark geschwächten Patienten zu vermeiden, natürlich nicht gemacht werden. Auf die Frage, ob die Tabletten wie eine Tasse guten

Bohnenkaffees gewirkt hätten, wurde dies eigentlich verneint. Diese Tabletten "machen einem nicht so aufgeregt, sondern mehr munter, frischer, man könne danach viel besser und klarer denken."

Es wurde weiterhin der K r e i s l a u f der mit Preludin behandelten Patienten protokolliert, der Blutdruck nach der Methode von Riva-Rocci gemessen. Obgleich statistisch eine Veränderung der Pulsfrequenz nicht festzustellen war, zeigte sich, tabellarisch gesehen, bei 4 von 11 Fällen eine RR-Erhöhung, bei 5 Fällen war der Blutdruck unverändert, und schließlich konnte bei 2 Patienten eine Abnahme des Blutdruckes beobachtet werden. Wenn man jedoch bedenkt, daß bei sämtlichen Patienten mit Blutdrucksteigerung ein urologisches Leiden, wie Prostatahypertrophie, Blasen-Tu. und Herdnephritis vorlag, außerdem bekannt ist, daß gerade die Prostatahypertrophie mit RR-Erhöhung gekoppelt ist, außerdem bei Blasen-Tu. vielfach durch ascendierende Infektion eine Nierenschädigung vorliegt, so möchten wir diesen erhöhten Blutdruck eher der geschädigten Niere als dem Preludin zuschreiben.

Die L a b o r u n t e r s u c h u n g e n , besonders das Blutbild, ergaben in keiner Weise ein auffälliges,

eventuell auf Preludin zurückzuführendes abweichendes Bild; keinerlei Veränderungen im Sinne einer Agranulocytose usw., sondern entsprachen, wie auch durchgeführte Urinuntersuchungen, Kochsalzbestimmungen, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Rest-N-Bestimmung, ganz dem jeweiligen Krankheitsbild.

Besonders bewährt hat sich Preludin zur

V e r k ü r z u n g d e r p o s t o p e r a t i v e n

K r a n k h e i t

und zur

U n t e r s t ü t z u n g d e r R e k o n v a l e s z e n z.

Diese Gruppe umfaßt insgesamt 26 Personen mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren; wiederum hauptsächlich urologische Patienten, daneben Kranke der Unfallstation, Abdominalfälle usw., also ein, therapeutisch gesehen, vielfach bunteres Bild, besonders interessant durch die Tatsache, daß fast die Hälfte der Patienten Frauen waren.

Große Beachtung schenkten wir wiederum einer eventuell durch Preludin verursachten A p p e t i t abnahme. Von insgesamt 25 Fällen dieser Gruppe (davon 6 weibliche) konnte zehnmal eine Appetitsteigerung beobachtet werden, die wir hauptsächlich auf Preludin zurückführen. Es handelte sich hier um verschiedenste Krankheitsbilder, wie Zustand nach Prostatektomie, chronischem Magenulcus in Verbindung mit

einer hypertonischen Prostatektomie. Weiterhin Blasen-Tu., Appendektomie, Nieren-Tu., Oberschenkelhalsfraktur mit Streckverband (ein 83jähriger Patient, abgemagert, der nach Preludin wieder anfing zu essen). Schließlich sei noch eine Patientin mit einer Colica mucosa und depressiven Verstimmungen erwähnt, die Preludin seitens des Magen-Darmtraktes ohne jede Nebenerscheinungen vertrug, deren Depressionen durch Preludin rasch aufhellten. Ferner zeigte sich bei einer Patientin mit einer Schenkelhalsfraktur nach Verabreichung einer Tablette Preludin neben den uns bereits bekannten positiven Erscheinungen doch geringe Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, motorische Erregung, Schlaflosigkeit usw.. Wir reduzierten daraufhin auf eine halbe Tablette mit sehr gutem Erfolg. Die Nebenerscheinungen hörten umgehend auf, der Appetit besserte sich zusehends, und die Patientin konnte nachts wieder schlafen. Ein ähnliches Zustandsbild ergab eine andere inoperable Patientin.

Überhaupt halten wir es bei schwerkranken, chirurgisch behandelten Patienten mit gelegentlichem Auftreten von Nebenerscheinungen, wie Übelkeit, Kopfschmerzen, motorische Unruhe, für angebracht, die D o s i e r u n g zu reduzieren, ohne das Mittel gleich abzusetzen. Die Dosierung muß individuell gestaltet, Frauen vielleicht therapeutisch niedriger eingestuft werden als Männer. Eine Dosierung von 2 Tabletten pro die und mehr, über 3 - 4 Wochen hinaus bei

älteren, chirurgisch versorgten Patienten halten wir jedoch für zu hoch, wenn Nebenwirkungen vermieden werden sollen.

Die Behandlung Postoperativer bzw. Rekonvaleszenter ergab, was die p s y c h i s c h e Wirkung anbelangt, recht eindrucksvolle Ergebnisse. Bei 5 von 26 Patienten trat, nach Verabfolgung von Preludin innerhalb einer Woche schlechter Nachtschlaf ein, davon gaben 2 Patienten jedoch an, bereits vor Einnahme des Mittels schlecht geschlafen zu haben; bei dem dritten hatten wir versuchsweise 2 Tabletten pro die gegeben, worauf dieser prompt mit schlechtem Nachtschlaf reagierte, was sich jedoch durch Reduzieren auf 1 Tablette rasch besserte. 12 Patienten schliefen nachts gut, einer sogar besser als vor der Medikation, was wir auch hier auf Ausschaltung des Mittagschlafes zurückführten. Wieder einmal zeigte sich somit, daß eine negative Beeinflussung des Nachtschlafes bei entsprechender Dosierung trotz erreichter positiver Effekte nicht einzutreten braucht. Mit einer Verabreichung von allerdings 2 Tabletten erzielten wir bei einem 83jährigen mit einer Oberschenkelhalsfraktur im Streckverband ein schönes Ergebnis, nachdem 1 Tablette völlig ohne Wirkung blieb. Der Patient fühlte sich frischer, fing an, Briefe an Angehörige zu schreiben, Zeitung zu lesen, sich mit seinem Zimmernachbarn zu unterhalten, nachdem er vorher apathisch dagelegen war, nichts essen wollte und keinen Lebensmut mehr hatte. "Die Tablette habe ihn

aufgemuntert, jedoch nicht aufgeputscht". Nach 3 - 4 Wochen setzten wir das Mittel ab, da sich der Nachtschlaf etwas verschlechterte, das allgemeine subjektive Wohlbefinden weitgehend gebessert hatte. Charakteristisch die Äußerungen des Patienten, der die Wirkung als aufmunternd, jedoch nicht aufputschend schildert. Hervorzuheben ist, daß dieser Patient, wie auch alle anderen, ohne weiteres von 2 Tabletten abzusetzen war, wobei sich keine Gewöhnung oder Sucht zeigte.

Die Ermüdungsverhinderung, besonders gekennzeichnet durch das Ausschalten des Mittagschlafes, ohne jedoch gleichzeitig den Nachtschlaf zu beeinflussen, war bei fast allen Patienten durch Verabreichung einer Tablette zu erzielen. Wie weiter aus der Tabelle III zu ersehen ist, waren bei allen Patienten eine Konzentrations- sowie Antriebssteigerung zu beobachten; ferner eine Euphorie nach kurzdauernder Verabreichung bei nur 3, (1 davon mit 2 Tabletten), nach längerer Medikation jedoch bei 5 Patienten, davon wiederum 2 mit 2 Tabletten. Bei 17 Versuchspersonen konnte ein Euphorie ausgeschlossen werden.

Von insgesamt 24 der 26 Patienten dieser Gruppe fand eine K r e i s l a u f kontrolle durch Puls- und Blutdruckmessung statt. Bei 7 war der RR erhöht, bei 10 weiteren konnte keine Veränderung festgestellt werden und

bei 7 Patienten zeigte der Blutdruck eine absinkende Tendenz.

Die Blutdruckerhöhung muss in diesen Fällen dem Krankheitsbild zugeschrieben werden, (urologische Patienten mit Nierenschädigungen); denn es stellte sich bei Verabreichung von Preludin bei Hypertonikern sogar ein Absinken des Blutdruckes heraus, was aus dem folgenden Krankheitsbild zu ersehen ist:

Ein 69jähriger Patient war mit einer Hypertonie von 280 bis 300 mm Hg eingeliefert und anschließend prostatektomiert worden, worauf der Blutdruck in Verbindung mit entsprechender Nierendiät absank und konstant auf 160 - 180 Systole zu halten war. Als Nebenbefund lag noch ein chronischer Ulcus ventriculi mit Anacidität vor. In der Rekonvaleszenz bekam der Patient Preludin verabreicht, worauf der RR nicht anstieg, sondern vereinzelt sogar auf 145 mm Hg weiter absank!!. Die jeweils verabreichte Tablette wurde trotz des Magenleidens gut vertragen..

Es ist natürlich klar, daß dieses Absinken des RR, das ausgerechnet während der Zeit der Preludinverabreichung seinen tiefsten Punkt mit 145 mm Hg erreichte, nicht auf das Mittel, sondern nur auf die durch die Operation herbeigeführte Nierenentlastung sowie anschließender Nierendiät zurückzuführen war. Jedenfalls konnte hiermit eine Blutdrucksteigerung durch Preludin in therapeutischen Dosen widerlegt

werden. Desgleichen steht einer Verordnung des Mittels bei chronischem Magenleiden nach unseren Beobachtungen nichts im Wege.

Auch bei dieser Gruppe ließ sich eine negative Preludinwirkung auf Blutbild, Urinbefund, Kochsalzausscheidung wie auch BSG und R-N. mit durchgeführten L a b o r u n t e r s u c h u n g e n ausschließen.

Bei drei

i n o p e r a b l e n

Fällen (Bronchial-, Magen- und Nierentumor) konnten in mancherlei Hinsicht keine objektiven Befunde erhoben werden. Das Krankheitsbild war zu schwer. Wohl trat bei allen eine Ermüdungsbehinderung auf, auch war eine Konzentrations- und Abtriebssteigerung ersichtlich, der Kreislauf nicht verändert, jedoch mußten alle 3 Patienten erbrechen, 2 hatten eine schlechte Nachtruhe; motorische Unruhe trat auf. Allerdings wurden diese unangenehmen Sensationen ganz erheblich durch Reduzieren auf 1 bzw. ½ Tablette gemindert. Wir verabreichten mehrere Tage hindurch jeweils 1 bzw. 2 Tabletten, um durch die Anwendung dieses antriebssteigernden und aktivierenden Mittels die Patienten aus ihrer erheblichen Somnulenz zu wecken. Auch hier war bereits die Erzielung eines günstigen Effektes durch Verabreichung von nur einer halben Tablette

zu ersehen. Eigenartigerweise trat in dieser Gruppe die Preludinwirkung entschieden früher ein, und zwar bereits nach einer Viertel- bzw. einer halben Stunde nach Verabreichung, und hielt meist nur 2 - 3 Stunden an.

Die Behandlung
o r g a n i s c h e r H i r n e r k r a n k u n g e n
ergab teilweise recht eindrucksvolle Ergebnisse. Preludin wurde in dieser Versuchsgruppe an 2 Patienten mit Hirntumoren (Astrocytom der Zona pellucida und Gliom) gegeben, bei denen eine Antriebsvermehrung therapeutisch wünschenswert erschien.

Beide Patienten waren vor der Medikation benommen, somnolent, ließen unter sich, mußten gefüttert werden. Nach Verabreichung von 2 Tabletten Preludin morgens und mittags trat sehr bald eine günstige Beeinflussung ein, die wir dem verabreichten Mittel zuschreiben möchten. Die Patienten wurden ansprechbar, antworteten auf Fragen mit "Ja" und "Nein", ließen nicht mehr unter sich, zeigten plötzlich gesteigertes Interesse an der Umwelt, was vorher niemals der Fall war.

Bedeutsame N e b e n w i r k u n g e n bei Verabreichung von 1 Tablette bei chirurgisch behandelten, alten Patienten konnten nicht beobachtet werden. Die sich zum Teil auch über Wochen hinstreckenden Kontrollen seitens des

Kreislaufes und des Labors (Urin, Blutbild, Kochsalz, Rest-N., Blutsenkungsgeschwindigkeit) zeigten keine Veränderungen, die auf Preludin zurückzuführen waren. Vereinzelte Sensationen, wie Herzklopfen, Magenschmerzen, Übelkeit, Benommenheit zu Beginn der einsetzenden Preludinwirkung, Kopfschmerzen, Hitzewellen, Ohrensausen, ließen sich meist umgehend durch Herabsetzung der Dosis auf die Hälfte beseitigen. 2 Tabletten über längere Zeit gegeben, erzeugten vielfach die oben beschriebenen Beschwerden. Für die Entstehung der Sucht oder Gewöhnung fanden sich keine Anzeichen; das Mittel konnte jederzeit leicht von der Therapie abgesetzt werden.

A P P E T I T

	Durchschnittsalter	Zahl der Fälle	Deutliche Verbesserung	Geringe Verbesserung	Ohne Wirkung	Geringe Verschlechterung	Deutliche Verschlechterung
Operat.Vorbereitung	70	14	3	7	2	1	1
Postoperativ od. Rekonvaleszenz	65	25	10	5	6	3	1
Inoperable	43	3	-	1	2	-	-
Hirntumoren	42	2	-	1	-	-	1

Tabelle I.

	Durchschnitts-alter	Zahl der Fälle	RR			Zahl der Fälle	Puls		
			Erhöhung	konstant	Abnahme		Erhöhung	konstant	Abnahme
Operat.Vorbereitung	703	11	4	5	2	11	1	7	3
Postoperativ od. Rekonvaleszenz	65	23	7	10	7	22	2	19	1
Inoperable	43	3	-	3	-	3	2	1	-
Hirntumoren	42	2	1	1	-	2	2	-	-

Tabelle II.

	Durchschnittsalter	Zahl der Fälle	Nachtschlafbehinderung			Schlafverbesserung	Ermüdungsverhinderung innerhalb 1 Woche		Konzentrationssteigerung		Antriebssteigerung		Euphorie		
			innerhalb 1 Wo.	nach 3-4 Wo.	keine		deutlich	gering	innerhalb 1 Wo.	keine	innerhalb 1 Wo.	keine	innerhalb 1 Wo.	nach 3-4 Wo.	keine
Operat. Vorbereitung	70	14	2	6	5	1	5	8	12	2	11	3	-	6	8
Postoperativ od. Rekonvaleszenz	65	26	5	6	12	1	20	4	22	3	20	4	3	5	17
Inoperable	43	3	2	-	1	-	3	-	3	-	2	1	-	1	2
Hirntumoren	42	2	-	-	2	-	2	-	2	-	2	-	-	1	1

Tabelle III.

Zusammenfassung.

Bei 45 Patienten eines chirurgischen Krankengutes, hauptsächlich chirurgisch-urologisch, wurde Preludin, ein Oxacinabkömmling, erprobt. Das Mittel, in therapeutischen Dosen von meistens 1 Tablette (à 25 mg), seltener 2 Tabletten, wurde morgens zwischen 8 und 9 Uhr per oral verabreicht und diente bei hochbetagten Patienten als medikamentöse Unterstützung zur Vorbereitung einer chirurgisch-urologischen Behandlung, und zur Erleichterung und Verkürzung der Rekonvaleszenz und postoperativen Phase. Es fand außerdem bei 3 inoperablen Fällen (Neoplasmen) und schließlich bei 2 Hirntumoren Verwendung.

In den allermeisten Fällen konnte eine deutliche antriebs- und konzentrationssteigernde Wirkung beobachtet werden, verbunden mit einer mittäglichen Ermüdungshemmung ohne eine stärkere Beeinträchtigung des Nachtschlafes, oder das in Erscheinungtreten enthemmender euphorischer Momente. Befürchtungen einer durch Preludin hervorgerufenen Inappetenz bei alten, bettlägerigen und hinfälligen Patienten bewahrheitete sich nicht, sondern es trat bei 27 von 45 Patienten eine Appetitzunahme ein, 10 Patienten zeigten appetitsmäßig kein verändertes Bild und nur bei 7 Patienten war eine Appetitabnahme, die hauptsächlich auf die Schwere des Krankheitsgeschehens zurückzuführen war, zu beobachten. Eine stärkere Beanspruchung des Kreislaufes bei normalen

therapeutischen Dosen konnte nicht objektiviert werden; desgleichen zeigten Laboruntersuchungen keinen Einfluß auf Blutbild, Urin, R-N., Blutsenkungsgeschwindigkeit und Kochsalzgehalt des Blutes, und der Grundumsatz ergab keine dem Preludin zuzuschreibende Veränderung.

Erörterungen unerwünschter Nebenwirkungen und einer eventuellen Sucht sowie Dosierungsfragen wurden gestreift.

Für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen während der Durchführung der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. H o l l e meinen herzlichsten Dank sagen.

Herrn Professor Dr. W a c h s m u t h bin ich für die Übernahme des Korreferates zu ergebenstem Dank verpflichtet.

L i t e r a t u r

ALBRECHT, H.	Z.f.Kinderpsych. 1952, 19. Jg. H. 4 und 5
BERNEIKE, K. H.	Md.Kl. 49, 478 - 481 (1954)
BONHOFF, G. und LEWRENZ, H.	Springer-Verlag 1954 (im Druck)
BÜRGER-PRINZ, H.	"Nervenarzt" 12. Jg., S. 503 (1939)
FELLINGER, K. und LACHNIT, V.	Wien-Klin.Wschr. 62, 469 (1950)
PFISTER	Rev. Mèd., 288 (1949)
HARRIS, S. C. und IRY, A.C. und SEARLE, L. M.	J. Amer. Med. Ass. 1934; 1468 (1947)
SPITZBARTH, H. und GERSMEYER, E.F. und BAUER, H.	Klin. Wschr. 31, 806 (1953)
SPIEGELBERG, U.	"Klinisch-psychiatrische Erfahrungen mit 2-Phenyl-3-Methyl-Tetrahydro-1,4-Oxazin" (im Erscheinen)
THOMÄ, O. und WICK, H.	Archiv f. exper.Pathologie u.Pharmakologi 222. Band, 6. Heft, 1914 S. 540 - 554.
LIENERT, G.	"Wirkungen eines Oxazin-Derivats auf die psychische Leistungsfähigkeit" (im Erscheinen)

Lebenslauf

Am 4. Mai 1923 zu Oberhammelwarden/Brake i. Oldenburg geboren, als Sohn des Kaufmanns Alfred K l i n k e n b o r g und seiner Ehefrau Margarete, geb. Möller, besuchte ich von 1930 - 1934 abwechselnd die Volksschule in Oberhammelwarden und Radolfzell am Bodensee, anschließend bis 1940 die Mittelschule Radolfzell mit Erreichung des Einjährigen. Daraufhin wechselte ich nach Singen/Hohentwiel an die dortige Oberrealschule um, wo ich 1942 mein Abitur bestand.

Von 1942 bis 1945 gehörte ich der deutschen Wehrmacht an und nahm 1947 in Würzburg das Studium der Medizin auf. An der Universität Würzburg bestand ich 1949 das Physikum und im September 1953 das Staatsexamen. Seitdem bin ich als Pflichtassistent auf der Urologischen Abteilung der Universitätsklinik für Chirurgie Würzburg beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

H. H. Klinkenborg

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTRASSE 2